

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
Please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
⑫ 公開特許公報 (A) 昭60-220068

⑬ Int. Cl.
A 61 L 15/01

識別記号 庁内整理番号
6779-4C

⑭ 公開 昭和60年(1985)11月2日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全 9 頁)

⑮ 発明の名称 生体被覆膜

⑯ 特 願 昭59-75073
⑰ 出 願 昭59(1984)4月16日

⑱ 発明者 岩田 光夫 東京都江戸川区南葛西3丁目16番1号1218
⑲ 発明者 高橋 晃 藤沢市辻堂新町3丁目5番28号
⑳ 発明者 梅本 照子 調布市調布ヶ丘2丁目14番6号
㉑ 発明者 青柳 重郎 東京都杉並区成田西1丁目16番45号
㉒ 出願人 テルモ株式会社 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号
㉓ 代理人 弁理士 西村 公佑

明細書

1. 発明の名称

生体被覆膜

2. 特許請求の範囲

(1) 分子量 500 以上の水溶性重合体と可溶化ケラチンとのグラフト共重合体膜からなる生体被覆膜。

(2) 前記水溶性重合体がポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド、ポリビニルアルコール、水溶性セルロース誘導体およびアルギン酸から選択された重合体である特許請求の範囲第 1 項記載の生体被覆膜。

(3) 前記グラフト共重合体膜が厚さ 5~1000 μm 、透湿度 $0.1\sim200 \text{mg}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ および吸水性 $0.1\sim150 \text{g}/\text{cm}^2$ を有する膜である特許請求の範囲第 1 項記載の生体被覆膜。

(4) 分子量 500 以上の水溶性重合体と可溶化ケラチンとのグラフト共重合体膜層と該グラフト共重合体膜層の上に形成された生体適合性支持膜層と、該支持膜層の上または該支持膜層と前記グラフト共重合体膜層との間に形成された水分透過調節層とからなる生体被

性支持膜層とからなる生体被覆膜。

(5) 前記水溶性重合体がポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド、ポリビニルアルコール、水溶性セルロース誘導体およびアルギン酸から選択された重合体である特許請求の範囲第 4 項記載の生体被覆膜。

(6) 前記支持膜層がナイロン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエステル、ウレタン、SBS、ポリ塩化ビニル、セルロース、アクリル、天然または合成ゴム、熱可塑性エラストマーから選択された重合体である特許請求の範囲第 4 項記載の生体被覆膜。

(7) 分子量 500 以上の水溶性重合体と可溶化ケラチンとのグラフト共重合体膜層と、該グラフト共重合体膜層の上に形成された生体適合性支持膜層と、該支持膜層の上または該支持膜層と前記グラフト共重合体膜層との間に形成された水分透過調節層とからなる生体被

被覆膜。

(8) 前記水溶性重合体がポリエチレンクリコール、ポリプロピレンクリコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド、ポリビニルアルコール、水溶性セルロース誘導体およびアルギン酸からなる群から選択された重合体である特許請求の範囲第7項記載の生体被覆膜。

(9) 前記支持膜層がナイロン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエステル、ウレタン、SBS、ポリ塩化ビニル、セルロース、アクリル、天然または合成ゴム、熱可塑性エラストマーから選択された重合体で形成されている特許請求の範囲第7項記載の生体被覆膜。

(10) 前記水分透過調節層が天然ゴム、合成ゴムまたは熱可塑性エラストマーで形成されている特許請求の範囲第7項記載の生体被覆膜。

(11) 前記水分透過調節層がシリコーンゴム、ウレタンゴム、SBSまたはEPDMで形成されている特許請求の範囲第10項記載の生体被覆膜。

れていた。しかし、これらは患部とのなじみ、水蒸気透過性、細菌感染に対する防止能力などの点で種々の問題があった。また最近では、コラーゲンを使用した被覆膜が提案されている(米国特許第4280954号)。コラーゲン製の被覆膜は生体適合性の点で優れた性質を有している。しかしながら、コラーゲンは抗原性を有し、また水に溶解しない。抗原性を消失させる処理を施したものにはアテロコラーゲンがあるがこれは膜の調整が容易でないという欠点を有する。即ち、アテロコラーゲンは高濃度の水溶液をつくることができず、pH3付近でないと水に溶解しないので後で中和操作を必要とする。また高粘性のため取り扱いにくく、不溶化させる場合には、その架橋反応のコントロールも容易でない。また皮膚への密着性も良くないとともに高価である。

II. 発明の目的

そこで本発明の目的は、水蒸気透過性(透湿性)、皮膚へのなじみや密着性、細菌感染に対する防止効果等が優れ、安価でかつ製膜が容易である生体

膜。

3. 発明の詳細な説明

I. 発明の背景

技術分野

本発明は新規な生体被覆膜に関するものである。さらに詳しくは、本発明は水溶性重合体と可溶化ケラチンとのグラフト共重合体膜からなる生体被覆膜に関するものである。

皮膚が創傷、火傷などにより損傷を受けたときには、他の部位から自己の皮膚を採取してこれを移植して治療するのが理想的である。しかしながら採取できる部位、量には限りがあるので患部が大きいときには通常人工被覆膜が使用される。本発明の被覆膜はこのように損傷した皮膚の保護・治療に使用される。

先行技術

上記の目的のための生体被覆膜としては、従来、凍結乾燥豚皮、ナイロンシート、シリコーン製ガーゼ、シリコーンゴム膜、血漿を固めてつくった膜、フィブリン膜、油加工したガーゼ等が使用さ

れています。しかし、これらは患部とのなじみ、水蒸気透過性、細菌感染に対する防止能力などの点で種々の問題があった。また最近では、コラーゲンを使用した被覆膜が提案されている(米国特許第4280954号)。コラーゲン製の被覆膜は生体適合性の点で優れた性質を有している。しかしながら、コラーゲンは抗原性を有し、また水に溶解しない。抗原性を消失させる処理を施したものにはアテロコラーゲンがあるがこれは膜の調整が容易でないという欠点を有する。即ち、アテロコラーゲンは高濃度の水溶液をつくることができず、pH3付近でないと水に溶解しないので後で中和操作を必要とする。また高粘性のため取り扱いにくく、不溶化させる場合には、その架橋反応のコントロールも容易でない。また皮膚への密着性も良くないとともに高価である。

さらに、本発明の生体被覆膜は前記グラフト共重合体膜が、厚さ5~1000μm、透湿度0.1~200mg/cm²·hrおよび吸水性0.1~150g/cm²を有する。さらに本発明の生体被覆膜は上記水溶性重合体がポリエチレンクリコール、ポリプロピレンクリコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリルアミド、ポリビニルアルコール、水溶性セル

ロース誘導体およびアルギン酸からなる群から選択された重合体である。

さらに本発明の生体被覆膜は、上記支持膜層がナイロン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエステル、ウレタン、SBS、ポリ塩化ビニル、セルロース、アクリル、天然または合成ゴム、熱可塑性エラストマーから選択され重合体で形成されている。

さらに本発明の生体被覆膜は上記水分透過調節層が天然ゴム、合成ゴムまたは熱可塑性エラストマー好ましくはシリコーンゴム、ウレタンゴム、SBS または EPDM で形成されている。

Ⅱ. 発明の具体的説明

本発明の生体被覆膜は、先ず、分子量500以上の水溶性重合体と可溶化ケラチンとのグラフト共重合体膜からなる。

上記可溶化ケラチンはそれ自体公知の方法、例えばオ・ドンネル(O'Donell)等の還元法(I. J. O'Donell et al Aust. J. Biol. Sci. 第17巻, 973頁, 1964)に従って調製される。即ち、羊毛を

尿素液に加え、メルカプトエタノール次いでヨード酢酸で処理し、伊過後透析し、遠心分離処理することによって得られる。あるいは、羊毛を過ギ酸で処理する酸化法(S. Moore, Journal of Biological Chemistry, 第238巻, 235頁, 1963年)によつて可溶化することもできる。

また上記水溶性重合体の好適な例としては、ポリエングリコール、ポリプロピングリコール、ポリビニルビロリドン、ポリアクリルアミド、ポリビニルアルコール、水溶性セルロース誘導体およびアルギン酸等があげられる。「これらの重合体は分子量が500以上であることが必要であり、分子量2000~10000の重合体が好ましい。分子量が500より小さい水溶性重合体をケラチンとグラフト重合させたものは、抗原性を保持している。

本発明のグラフト共重合体はそれ自体公知の方法によって調製される。例えば、水溶性重合体がポリエングリコール、ポリプロピングリコール、ポリアクリルアミド、ポリビニルアルコ

ル、水溶性セルロース誘導体、アルギン酸等である場合には、これらの水溶性重合体をカップリング剤例えば塩化シアヌールと反応させ、次いで反応生成物を可溶化ケラチンとカップリングすることによってグラフト共重合体を得る。また水溶性重合体がポリビニルアルコール、アルギン酸、水溶性セルロース誘導体等である場合には、放射線の照射下で該水溶性重合体を可溶化ケラチンとグラフト共重合させることができる。さらに、アクリルアミド、アクリル酸、ビニルビロリドン等の单量体を可溶化ケラチンと反応させて上記グラフト共重合体を得ることもできる。

かくして得られる水溶性重合体と可溶化ケラチンとのグラフト共重合体は水溶性であるのでこれを架橋し、水不溶性にして被覆膜を製する。水不溶性のグラフト共重合体は以下に示す種々の方法によって製造することができる。

(1) 水溶性グラフト共重合体を水又は水とアルコールの混合液に溶解し、該溶液を皿に入れて乾燥し、得られた膜をグルタルアルデヒド溶液やホル

ムアルデヒド溶液等のアルデヒド溶液、特にグルタルアルデヒド溶液に浸漬して不溶化する。

水溶性グラフト共重合体は、水に約10%まで溶解可能であるが、5%濃度に溶解し、皿に入れて乾燥するのが望ましい。生成した膜は25%程度のグルタルアルデヒド溶液に2時間以上浸漬した後水洗し、乾燥する。乾燥は風乾でもよいし凍結乾燥でもよい。

水としては簡便には蒸留水を使用できるが、さらに高濃度グラフト共重合体溶液を作製したい場合、pHを酸性若しくはアルカリ性側に調整することによって溶解性を上げることが出来る。例えばカルボキシメチルケラテングラフト共重合体の場合pH1~2もしくはpH8~9で溶解性が大変高くなる。

(2) 水溶性グラフト共重合体の溶液にアルデヒド溶液、特にグルタルアルデヒド溶液を加え、該混合液を皿に入れて乾燥する。グルタルアルデヒドは約0.5%濃度となるように加えるのが望ましい。

(3) 水溶性グラフト共重合体の溶液を皿に入れて

乾燥し、得られた膜を水蒸気中でゆっくりと1.5～5倍（好ましくは2.5～4倍）に延伸し、その状態に30分間以上、好ましくは3時間以上保持する。

(4) 水溶性グラフト共重合体の溶液を皿に入れて乾燥し、得られた膜を脱酸素下で4Mrad以上（好ましくは6～10Mrad）のγ線を照射するかまたは窒素雰囲気下で紫外線を照射する。

(5) 水溶性グラフト共重合体水溶液をカルボン酸、特にギ酸、トリハロ酢酸（例えばトリクロロ酢酸、トリブロモ酢酸）またはジハロ酢酸（例えばジクロロ酢酸、ジブロモ酢酸）に約5%の割合で溶解し、該溶液を皿に入れ乾燥する。他のカルボン酸も使用可能であるが、上記カルボン酸は溶解度が高く、特に好ましい。

(6) ケラチン分子の架橋部分を切断して得た可溶化ケラチンを再び架橋させて不溶化する。即ち、羊毛をトリ-ローブチルフォスフィンによって還元し、この羊毛にギ酸を加え、超音波処理する。遠心分離後上澄液を製膜することによって被覆膜

が得られる。又はO'Donellの方法に従い、羊毛を還元し、この可溶部をpH.5に調整し、透析したキャスト製膜することによって得られる。

(7) 水溶性グラフト共重合体を水又は水とアルコールの混合液に溶解し、該溶液を乾燥し、得られた膜を45℃以上の温水で処理することによって得られる。

(8) 水溶性グラフト共重合体を水又は水とアルコールの混合液に溶解し、該溶液を加熱脱水することによって得られる。加熱脱水処理は、45℃以上の温度で行なうのが望ましい。

上記の不溶化処理において架橋度変化させることによりグラフト共重合体膜の不溶化度や生体吸収度を調節することができる。

かくして得られるグラフト共重合体の被覆は厚さ5～10.00μm、透湿度0.1～200mg/cm²·hrおよび吸水性0.1～150g/cm²を有するのが望ましい。

グラフト共重合体膜の上記の厚さは一定以上の強度と被覆効果を維持するために必要である。透湿度は剖面の組織破壊を防止するために必要であ

り、密着単位面積の膜を通して単位時間に蒸発する水蒸気の量によって表わされる吸水性は、浸出した余分の体液を吸収して除くために必要であり、膜の単位面積当たりの吸水量で表わされる。

グラフト共重合体膜が有すべき前記の物理的性状の数値は必ずしも臨界的ではないが、被覆膜としての機能を果すためには上記の数値の範囲内にあることが必要であり、その範囲内でそれが使用される状況に応じて適宜選択される。例えば火傷の初期においては体液の浸出が盛んであるので吸水性および透湿性の大きいグラフト共重合体膜を使用して、水分、熱を蒸散させる。

上記グラフト共重合体膜は、それ自体で被覆膜とすることができるが、長期にわたり創傷を保護することを要請される場合には、上記グラフト共重合体膜の上に生体適合性支持膜層を形成して、膜を強化することが望ましい。生体適合性支持膜層は生体に対し毒性を示したり炎症を起こさせるものでなければよく、長期に亘り使用した場合に体液を吸水してゲル化した被覆膜を支持するもの

である。このような支持膜層の材質としては、ナイロン、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエスチル、ウレタン、SBS、ポリ塩化ビニル、セルロース、アクリル、各種ゴム、熱可塑性エラストマーが適当であり、これらはメッシュ、不織布、織布、ベロアースポンジ膜など生体組織が入りこめる形態の膜であることが望ましい。

グラフト共重合体の上に上記支持膜層を形成させるには、グラフト共重合体水溶液中に支持膜を浸漬し、乾燥後グルタルアルデヒドで架橋するか、あるいはグルタルアルデヒドをグラフト共重合体水溶液に加えておき、これに支持膜を浸漬し、乾燥架橋する。支持膜がぬれにくい場合にはプラズマ処理を施して親水化する。さらに本発明においては、上記生体適合性支持膜層の上、または該支持膜層と前記グラフト共重合体膜層との間に水分透過調節層を形成することも望ましい。上記水分透過調節層の材質としては、シリコーンゴム、ウレタンゴム、SBS、EPDM等が好ましい。この水分透過調節層は、被覆膜全体の透湿度が0.1～100

$\text{m}^2/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ となるように形成される。

次に本発明の被覆膜の製造例を示す。

製造例

1. 可溶化ケラチンの調製

(その1)

羊毛 (Wool Top) 1.7 g に塩酸で pH 7.4 に調整した 8 M 尿素液 9.5 mL を加え、この混合物にトリス (ヒドロキシメチル) アミノエタン 0.02 M およびエチレンジアミン四酢酸 2 ナトリウム (EDTA-2 Na) 0.001 M を加え、窒素ガスに置換した後メルカプトエタノール 1 mL を加え、5 N KOH で pH 10.3 に調整する。3~4 時間搅拌し、ヨード酢酸 2.68 g を加え 5 N KOH で pH 8.5 に調整する。一夜搅拌した後スッパ用いて汎過し、汎液約 100~110 mL を 5 日間透析する。透析残留物を 10000 rpm で 1 時間遠心分離し、上澄液を凍結乾燥すると可溶化ケラチン 0.68 g (収率 40~50%) が得られる。

(その2)

ギ酸 2.7 mL に過酸化水素水 3 mL を冷却下で滴下

し、次いで常温で 2 時間搅拌する。得られた過酸溶液に羊毛 1.0 g を浸漬する。24 時間遮光下で放置した後、ガラスフィルター (G₃) を用いて汎過する。残渣を pH 1.1 アンモニア液 150 mL に加え 2 時間搅拌する。アンモニアで pH 1.0.3 に調整し、24 時間搅拌した後 10,000 rpm で 1 時間遠心分離し、上澄液を凍結乾燥すると可溶化ケラチンが得られる (収率 40~50%)。

2. グラフト共重合体の調整

ポリエチレンクリコール-ケラチシグラフト共重合体 (以下 PEG-SCMK という) の調整

1) シアヌル化ポリエチレンクリコールの合成

塩化シアヌル 36.7 g (0.2 モル) を無水ベンゼン 800 mL に溶解する。この溶液に無水炭酸ナトリウム 20 g およびポリエチレンクリコール (ユニオンカーバイト社製片末端 PEG、分子量 5000) 100 g (0.02 モル) を加え、30~40 時間搅拌する。反応終了後、無水炭酸ナトリウムをろ別し、石油エーテル 5 mL で再沈させる。沈殿物を分取し、ベンゼン 500 mL に溶解し、石油エーテル

を加えて再沈させる。この操作を液体クロマトグラフィーで塩化シアヌルが確認されなくなるまでくり返し、反応生成物は真空乾燥する。

2) PEG-SCMK の合成

羊毛から抽出し、カルボキシルメチル化した可溶化ケラチン 3.0 g を 0.1 M ホウ砂溶液 (6 N KOH で pH 9.6 に調整したもの) 300 mL に溶解し、5 ℃ に冷却する。この溶液にシアヌル化ポリエチレンクリコール 10 g を 30 分間かけてゆっくり加え、5 ℃ で 6 時間搅拌する。反応液を一晩透析して生成した塩化水素を除去する。透析外液としてリン酸 2 水素カリウム-リン酸水素 2 ナトリウム溶液 (pH 7.1)、透析膜としてビスキングチューブ 30/32 (ビスキング社製) を用いる。次いで反応液に硫酸アンモニウムを 11 g / 100 mL となるように加えて塩析する。沈殿物を遠心分離 (8500 rpm、1.5 時間) により分取した後一晩透析し溶解させる。透析外液として水、透析膜として前出のものを用いる。未反応のポリエチレンクリコールが除去されたことを確認した後透析内液を凍結

乾燥して所望の生成物 (PEG-SCMK) を得る。収率は 49.8% であった。この生成物の 0.5% 溶液について細胞毒性試験を行なった結果はマイナスであった。

3. 生体被覆膜の調整

1) グラフト共重合体膜からなる生体被覆膜

(a 法)

上で得られた PEG-SCMK を蒸留水に溶解し、5% 水溶液とする。これをテフロン皿に $0.16 \text{ mL}/\text{cm}^2$ になるように分注し風乾し、厚さ約 50~60 μm の PEG-SCMK 膜を得る。

かくして得られた膜を 2.5% グルタルアルデヒド液に 4 時間浸漬する。十分に水洗して目的とする生体被覆膜を得る。

(b 法)

5% PEG-SCMK 溶液に約 0.5% となるようにグルタルアルデヒド溶液を加え、得られた溶液をテフロン皿に $0.16 \text{ mL}/\text{cm}^2$ になるように分注し、風乾する。

分間入れ、ひき上げた後、乾燥する。

(h法)

PEG-SCMK を蒸留水に溶解する。これを皿に入れて温度 80℃ 下で脱水・乾燥する。

上記 (a法) 乃至 (h法) で得られた被覆膜の物理的性状を表1に示す。

表 1

被覆膜の物理的性状

製法	厚さ (μm)	透湿度 (mg/cm ² ·hr)	吸水性 (g/cm ²)
a法	50~60	35~45	15~20
b法	50~60	35~45	15~20
c法	15~30	25~35	10~15
d法	50~60	35~45	90~100
e法	40~50	20~30	3~4
f法	60~80	25~35	5~10
g法	15~30	25~35	10~15
h法	50~60	25~35	10~15

(e法)

a法と同様にして得られたPEG-SCMK膜を水蒸気中でゆっくりと4倍に延伸し、その状態で3時間保持する。

(d法)

a法と同様にして得られたPEG-SCMK膜に脱酸素下で6時間γ線を照射する。または空素雰囲気下で4Wの紫外線ランプを用い10cmの距離から片面3時間紫外線を照射する。

(e法)

PEG-SCMKをギ酸に溶解し、5%ギ酸溶液とする。該溶液をテフロン皿に0.16ml/cm²になるよう分注し風乾する。

(f法)

O'Donellの方法に従い、羊毛を還元し、この可溶部をpH5に調整し、透析した後キャスト製膜する。

(g法)

PEG-SCMKを蒸留水に溶解し、該水溶液を皿に入れて風乾する。得られた膜を80℃の温水に15

測定法

透湿度

カッブ法 (JIS Z 1504)に基き、試験を行った。但し、水が常に膜に接しているように、ちょうど膜に接する厚みを有するスポンジを器に入れ、蒸留水を分注する。又、放置条件は温度37℃、湿度45%で行った。

吸水性

蒸留水中に24時間以上放置した膜を取り出し、表面の水分を除いた後、温度37℃、湿度45%に恒量になるまで放置し、放置前後の重量差を表面積で割る。

(2) グラフト共重合体膜層と生体適合性支持膜層とからなる生体被覆膜

PEG-SCMKを蒸留水に溶解し、5%水溶液とする。これをテフロン皿に0.16ml/cm²になるよう分注する。ナイロンメッシュ (NBC #330) をテフロン皿大に切りこの上に静かにのせ風乾する。得られた膜を25%グルタルアルデヒド液に4時間浸漬する。十分に水洗する。

(3) グラフト共重合体膜層と、生体適合性支持膜層と水分透過調節層とからなる生体被覆膜

グラフト共重合体膜は前述(2)と同様な操作で作製する。十分な水洗後乾燥する(風乾)。

水分透過調節層としては、いわゆるシリコンゴム膜(ジメチルポリシロキサン)であればどの様なものでも良い。ここでは東芝シリコン製YE3085を用い、薄膜を作製する。(10~300μm厚で可) ここでは100μm。

支持膜層はナイロンメッシュ (NBC #330) を用いた。支持膜層はグラフト共重合体膜とはじめ結合させても良いが、シリコンゴム層に先に結合させても良い。ここでは後者。グラフト共重合体膜にシリコンシーリング材(ダク891)を薄く塗布し、直ちに、ナイロンメッシュ入りシリコンゴム膜を密着、貼り付け荷重をかけ放置。(1夜) 実用上、充分な接合強度をもつた複合膜ができる。

N. 発明の作用効果

本発明の生体被覆膜は、分子量500以上の水溶性重合体と可溶化ケラチンとのグラフト共重合

体膜からなり、生体の異物反応がなく皮膚へのなじみや密着性に優れている。本発明で使用するグラフト共重合体膜はその調整方法により生体に同化吸収させることができ、一方、傷口に対する密着性に優れ、細菌が侵入する隙間を生じない。また、生体へ吸収された場合、剥がす必要がなく、剥がす場合でも軟化しているので容易に剥がすことができる。さらに、ガーゼのように形成された肉芽中に入り込んだりしないので傷をいためることがなく剥がすことができる。

さらに本発明の生体被覆膜は、蛋白質を原料としているにもかかわらず、抗原性を有しないという特長を有し、従って創傷面にくり返して適用することができる。

さらに本発明の生体被覆膜は、グラフト共重合体膜が厚さ5~1000μm、透湿度0.1~200g/cm²・hrおよび吸水性0.1~150g/cm²を有し、これらの物理的性状は、傷の状態、部位等により、本発明の範囲内で適宜合目的的に選択される。例えば、火傷の初期段階では体液の分泌が盛んである

ので吸水性、透湿度の高い被覆膜が選択される。また、傷が乾いた段階では保水性の高いものが選択され、これに溶液状の薬剤を含浸させて治療効果を促進させることができる。この場合も適度の透湿度をもたせることにより創面の組織破壊を防止することができる。

また、本発明の生体被覆膜は、細菌の透過を許さないので、傷を無菌状態に保持することができ、治療上極めて有用である。

さらに本発明の生体被覆膜は、分子量500以上の水溶性重合体と可溶化ケラチンとのグラフト共重合体膜層とその上に形成された生体適合性支持膜層とからなり、膜の物理強度が補強されている。

さらに本発明の生体被覆膜は、分子量500以上の水溶性重合体と可溶化ケラチンとのグラフト共重合体膜層と、該グラフト共重合体膜層の上に形成された生体適合性支持膜層と、該支持膜層の上または該支持膜層と前記グラフト共重合体膜層との間に形成された水分透過調節層とからなり、

創傷の状態、使用期間等に応じて透過性を適宜調節することができる。

次に試験例を示して、上述した本発明の作用効果を具体的に説明する。

1) 抗原性試験

シェルツデール試験法により本発明のグラフト共重合体の抗原性を試験した。即ちモルモット(雄性200~250g)に0.5W/V%試験液2mlを1日おきに3回投与し、感作を成立させる。1ヶ月後、モルモットの回腸約7cmを取りただちにCO₂を通気したリンゲルロック液に入れ注射器で内部を洗浄する。その3cmを切り取り手術用糸で結ぶ。これをリンゲル浴内に入れて、わずかに力がかかる状態に両端をひっぱる。片端は収縮が記録できるように記録計にとりつける。試料を、リンゲル浴内濃度が1×10⁻⁵g/mlとなるように加えて、回腸の収縮を記録する。

回腸が収縮した場合を抗原抗体反応有り(+)、収縮しなかった場合を抗原抗体反応無し(-)とする。結果を表2に示す。

表 2

抗原	A	B	C	D	E	F	G	H
抗体作成試料								
A	+	-	-		-	-		+
B	-	-	-					
C	-	-	-					
D	-	-	-	-	-	-		
E	+	-	-	-	-	-		
F	-	-	-	-	-	-		
G	-	-	-	-	-	-		
H	+	-	-	-	-	-	-	+

A : 可溶化ケラチン

B : ポリエチレングリコール (Mn=2000)

- ケラチングラフト共重合体

C : ポリエチレングリコール (Mn=5000)

- ケラチングラフト共重合体

D : ポリビニルビロリドン (Mn=40,000)

- ケラチングラフト共重合体

E : ポリビニルビロリドン (Mn=9,000)

- ケラチングラフト共重合体

F : ポリハイドロキシエチルメタクリレ

表 3

被 覆 膜 試 料		吸収(1)	異物(2)	肉芽(3)
グラフト共重合体	不 溶 化 法	度	反応	形成
B	製膜後グルタルアルデヒドで架橋	3	-	2
C	グルタルアルデヒドで架橋後に製膜	2	-	2
E	γ線照射により架橋	3	-	2
G	グルタルアルデヒドで架橋後に製膜	4	-	2
对照(凍結乾燥豚皮)		3	-	4

ト ($M_n = 5,000$) - ケラチングラフト共重合体

G : ポリアクリルアミド ($M_n = 3,000$) - ケラチングラフト共重合体

H : ポリエチレンクリコール ($M_n = 300$) - ケラチングラフト共重合体

表 2 から、可溶化ケラチン(A)およびポリエチレンクリコール ($M_n = 300$) - ケラチングラフト共重合体(B)は抗原性を示し、他の水溶性重合物 - ケラチングラフト共重合物は抗原性を示さないことが明らかである。

2) 生体適合性試験

メスのモルモット(約200g)の背部皮下に皮膚ポケットを作る。1cm×1cmの試料を埋植した後、かすがいで皮膚を合わせる。

一定期間経過後、モルモットの皮膚を切断剥離し、試料の状態を観察する。結果を表3に示す。

(1) 吸収度

1. 試料に変化なし
2. 強度が少し落ちているが形状変化なし
3. 1/3 ~ 1/2 吸収されている。または完全に弱化
4. わずかに残存。
5. 試料が全く残っていない。

(2) 異物反応

- 全く反応なし

± 稽留な異物反応

++ 激しい異物反応

(3) 肉芽形成

1. 全くなし
2. わずかに肉芽形成
3. 試料全面にわたり肉芽形成
4. 試料全面にわたり厚い肉芽形成

表3から、本発明の生体被覆膜は、皮下に埋植した場合、対照と同様に異物反応を全く示さないことが明らかである。生体内への吸収度は製法によっても異なるが対照と同等またはそれ以上である。尚、「吸収」とは、数週間以上、生体内に埋没あるいは傷口等に密着維持された時、膜として機能しなくなることを意味する。例えば強度が極度に低下したり一部融解したりする事をいう。肉芽形成は、異物が埋植されたときに生体が示す反応の一つであり、埋植後盛んに形成され、異物が同化吸収されるとともに消失する。肉芽が残存すると、傷跡が残ることになるので、できるだけ消失するのが望ましいが、表2は、本発明の被覆膜

はこの点からも優れていることを示している。尚、表に示さない範囲外の厚さ5~1000μm、透湿度0.1~200mg/cm²·hr、吸水性0.1~150g/cm²ICについても同様な結果が得られた。

3) 細菌透過性試験

寒 天	15.0g
塩化ナトリウム	5.0g
大豆粉末のペパイン分解物	5.0g
カゼインのパンクレアチン分解	15.0g

上記の成分からなるTSA培地の上に表3に示した被覆膜試料をのせ、10⁷個/mlのセラチアマルセセンス(*Serratia marcescens*)懸濁液を1ml分注した。3時間後、菌液を膜ごと取り去り、培地を31°Cで培養した。

24時間後、菌の生育を観察した結果、いずれの膜を使用した場合も菌の生育は全くみられなかつた。

4) 密着性試験

ラットの背部の皮膚を2×2cmの大きさで全層除去する。これを十分はう大きさの試料をのせ、

ガーゼでおさえた上、テープで生体に固定する。7~2時間後、この試料の密着している力を測定する。測定方法は、一定の速度で(20cm/min)試料の片端を垂直方向に引張り、その時の応力を測定する。

結果を表4に示す。

表 4

被 覆 膜 試 料			応力 (kg)
グラフト共重合体	不 溶 化 法	支 持 膜 層	
C	グルタルアルデヒドで架橋後に製膜	ナイロンメッシュ	142
E	製膜後グルタルアルデヒドで架橋	/	133
なし		/	117
B	製膜後グルタルアルデヒドで架橋	ポリエステル不織布	139
なし		/	125

表4からグラフト共重合体膜層とその上に形成された生体適合性支持膜層とからなる本発明の生体被覆膜が皮膚への適度な密着性を有し、人工被

特許出願人 テルモ株式会社

代理人 井理士 西村公

